

Morbus Wilson

Eine oft unerkannte Erkrankung

Ätiologie

Der Morbus Wilson (M. Wilson) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels, die zu einer gestörten biliären Kupferexkretion und zu einem verminderten Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin führt. Sie wurde erstmals 1912 vom Londoner Neurologen Samuel Wilson beschrieben. Durch die toxische Akkumulation von Kupfer, vorrangig in Leber und Gehirn, kommt es zu einer hepatischen und/oder neurologischen Symptomatik sowie unbehandelt zu einem tödlichen Verlauf.

Epidemiologie

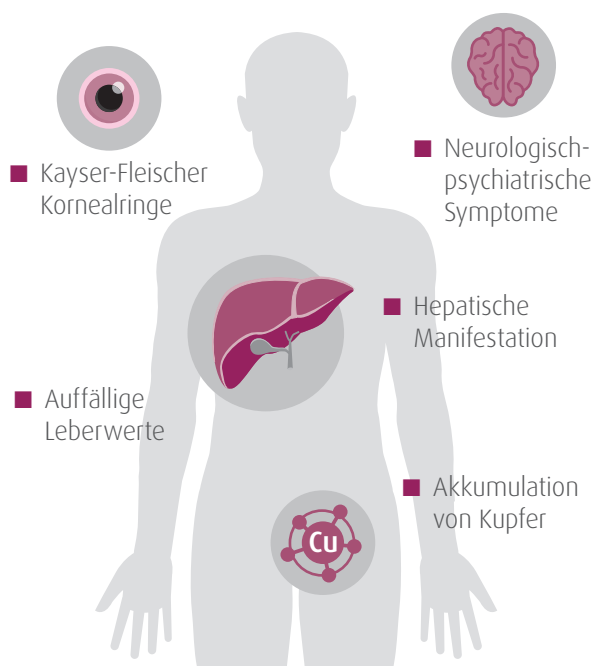
Die Prävalenz schätzt die WHO auf ca. 1 : 10.000 bis 1 : 30.000. Es sind über 500 Mutationen des ATP7B-Gens auf Chromosom 13 bekannt. Die Erkrankung zeigt eine große Heterogenität, was Schweregrad und Symptomatik betrifft. Das Manifestationsalter wird zwischen dem 5. bis 45. Lebensjahr (Lj.) angegeben, der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 13. und 24. Lj. (Löbner et al. 1990, Roberts und Cox 1998). Frühmanifestationen ab dem 5. Lj. zeigen sich meist in Form von erhöhten Transaminasen, diskretem Ikterus und Leistungsminderung, es werden aber auch Erstmanifestationen von akutem Leberversagen bei Leberzirrhose beschrieben. Nach dem 10. Lj. ist zusätzlich mit dem Auftreten von neurologischen Symptomen infolge erhöhter Kupferablagerungen in der Leber und im ZNS zu rechnen. Das Transportprotein Coeruloplasmin für Kupfer ist im Blut dagegen stark vermindert, im Urin findet sich eine vermehrte Kupferausscheidung.

Klinik

Es liegt immer eine hepatische Manifestation vor, im späteren Verlauf kommt es bei 45% der Betroffenen zu neurologisch-psychiatrischen Symptomen wie Rigor, grobschlägigem Tremor der Hände und Unterarme (Wing-Beating-Tremor), Dysarthrie, feinmotorischen Störungen, zerebellärer Ataxie wie Gangstörungen sowie Depressionen. Ophthalmologisch imponiert wegen der Kupferablagerung der Kayser-Fleischer-Kornealring. Der Krankheitsverlauf kann in ein präklinisches/asymptomatisches und klinisches/symptomatisches Stadium eingeteilt werden.

Das Wichtigste auf einen Blick

Morbus Wilson ist eine oft unerkannte Störung des Kupferstoffwechsels, bei der die toxische Akkumulation von Kupfer zu hepatischen und/oder neurologischen Symptomen und unbehandelt zum Tod führt. Bei Verdacht empfiehlt sich die Messung von Kupfer in Serum und Urin sowie Coeruloplasmin. Zusätzlich steht mit dem relativ austauschbaren Kupfer (REC) ein neuer Marker zur Verfügung.



Fallbeispiel

Ein 18-jähriger Student stellt sich wegen zunehmender Sprach-, Schreib- und Schluckstörungen sowie Krämpfen beim Neurologen vor. In der Laborroutine fallen erhöhte Leberwerte auf. Differenzialdiagnostisch sollte in diesem Fall an einen Morbus Wilson gedacht werden.

Therapie

Kupferarme Diät, gemieden werden sollten Innereien wie Leber, Niere, sowie Nüsse, Kakao und Schokolade, Trockenobst, Pilze. Dagegen werden Milch- und Getreideprodukte, Gemüse und Obst empfohlen. Achtung bei Wasser aus Kupferrohrleitungen. Des Weiteren kann die Kupferausscheidung mit Chelatbildnern wie D-Penicillamin gefördert werden, unter Substitution von Zink und Vitamin B6. Letztendlich hilft bei schwerer Hepatopathie nur die Lebertransplantation.

Labordiagnostik

Nach der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) geben folgende Parameter einen Anhalt für M. Wilson:

1. Freies Kupfer im Serum $> 250 \mu\text{g/l}^*$. Das Gesamtkupfer im Serum oder Plasma dagegen unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit morgendlichem Maximum und nimmt mit dem Alter zu. Unter Kortikosteroidtherapie und beim endogenen Hyperkortisolismus finden sich erniedrigte Werte.
2. Coeruloplasmin $< 0,2 \text{ g/l}$. Es kann jedoch als Akute-Phase-Protein bei inflammatorischen Prozessen, bei Einnahme von Östrogenen oder oralen Kontrazeptiva oder in der Schwangerschaft erhöht sein.
3. Kupfer-Ausscheidung im Urin $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$
4. Leber-Biopsie mit Kupferkonzentrationen $> 250 \mu\text{g/g}$ Trockengewicht

5. Genetische Untersuchung auf eine Mutation im ATP7B-Gen

Zusätzlich steht mit der Ratio des relativ austauschbaren (exchangeable) Kupfers (REC) ein sensitiver und spezifischer Marker für den M. Wilson zur Verfügung (siehe LaborAktuell „REC [Relative Exchangeable Copper]“). Es handelt sich dabei um den locker an Albumin gebundenen Anteil des Kupfers, der mittels EDTA leicht extrahiert und dann gemessen werden kann. Bezogen auf die Gesamtkupferkonzentration im Serum (Quotient austauschbares Kupfer/Gesamtkupfer) ergibt sich die Ratio des REC. Werte $> 18,5\%$ weisen auf einen M. Wilson hin.

Bei fulminanten Verläufen findet sich bisweilen eine stark verminderte Aktivität der alkalischen Phosphatase.

Präanalytik

1 ml Serum, 5 ml eines 24-h-Sammelurins ohne Zusätze, ggf. Leber-Stanzbiopsie nativ ohne Zusätze. Standardprobentransport. 2 ml Serum, tiefgefroren, für die Analyse von REC.

* So angegeben in der aktuell in Überarbeitung befindlichen Leitlinie Morbus Wilson. In alternativen Quellen wird ein Cut-off-Wert von $500 \mu\text{g/l}$ angegeben (Deutsches Ärzteblatt 2003; 100: A 192-197 [Heft 04]).

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml Serum; 5 ml 24-h-Sammelurin; 2 ml Serum, tiefgefroren (REC)				
Probentransport	Standardtransport bzw. auf Trockeneis (REC)				
Methode	AAS, ICP-MS (REC)				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Kupfer im Serum	32283	€ 9,70	4131	€ 2,33	€ 2,68
Kupfer im Urin	32277	€ 8,10	4132	€ 23,90	€ 27,48
Coeruloplasmin	32440	€ 11,20	3740	€ 10,49	€ 12,07
Kupfer, austauschbar (REC)	32314	€ 51,90	2 x 4210	€ 104,92	€ 120,66

Autoren:
Dr. med. Dr. rer. nat. Ebbo M. Schnaith, Dr. med. Andreas Krebs,
Limbach Gruppe

Literatur:

1. Thomas L: Labor und Diagnose, 8. Aufl. (2012). Bd. 2; 1219-1224, TH-Books Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main.
2. Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. AASLD practice guidelines. Hepatology 2008; 47: 2089-2111.
3. AWMF-Leitlinie M. Wilson Nr. 030/91, wird zurzeit überarbeitet.
4. Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver International 2003; 23: 139-142.

Stand: September/2018

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Andreas Krebs
Fachbereich Endokrinologie
E-Mail: a.krebs@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-184